

Interner Verteilerschlüssel:

- (A) [] Veröffentlichung im ABl.
(B) [] An Vorsitzende und Mitglieder
(C) [X] An Vorsitzende
(D) [] Keine Verteilung

ENTSCHEIDUNG
vom 30. Juni 2005

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0889/03 - 3.3.8

Anmeldenummer: 90116707.2

Veröffentlichungsnummer: 0417563

IPC: C12N 15/12

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:
TNF-bindende Proteine

Patentinhaberin:
AHP Manufacturing B.V.

Einsprechende:
SERONO INTERNATIONAL S.A.

Stichwort:
TNF-bindende Proteine/AHP

Relevante Rechtsnormen:
EPÜ Art. 56
VOBK Art. 10(a)

Schlagwort:
"Ansprüche 1-13 wie erteilt: erfinderische Tätigkeit (ja)"
"Erlaubnis für die Beschwerdeführerin, am Ende der mündlichen
Verhandlung noch zu Artikel 83 EPÜ vortragen zu dürfen (nein)"

Zitierte Entscheidungen:
-

Orientierungssatz:
-



Aktenzeichen: T 0889/03 - 3.3.8

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.8
vom 30. Juni 2005

Beschwerdeführerin:
(Einsprechende)

SERONO INTERNATIONAL S.A.
15bis Chemin des Mines
CH-1202 Geneva (CH)

Vertreter:

Serono International S.A.
Intellectual Property,
12, Chemin des Aulx
CH-1228 Plan-les-Ouates (CH)

Beschwerdegegnerin:
(Patentinhaberin)

AHP Manufacturing B.V.
Spicalaan 31
NL-2132 JG Hoofddorp (NL)

Vertreter:

Von Menges, Albrecht, Dr.
UEXKÜLL & STOLBERG
Patentanwälte
Beselerstrasse 4
D-22607 Hamburg (DE)

Angefochtene Entscheidung:

Entscheidung der Einspruchsabteilung des
Europäischen Patentamts, die am 19. Mai 2003
zur Post gegeben wurde und mit der der
Einspruch gegen das europäische Patent
Nr. 0417563 aufgrund des Artikels 102 (2) EPÜ
zurückgewiesen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: L. Galligani
Mitglieder: T. J. H. Mennessier
M. B. Günzel

Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerde der Einsprechenden (Beschwerdeführerin) richtet sich gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung vom 19. Mai 2003, mit der der Einspruch gegen das europäische Patent Nr. 0 417 563 (Anmeldenummer 90 116 707.2) mit dem Titel "TNF-bindende Proteine" zurückgewiesen wurde.
- II. Gegen die Erteilung des Patents hatte die Einsprechende wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit (Artikel 100 a) und 56 EPÜ) und mangelnder Offenbarung der Erfindung (Artikel 100 b) und 83 EPÜ) Einspruch erhoben.
- III. In ihrer Beschwerdebegründung hatte die Beschwerdeführerin ihre Beschwerde lediglich auf das Argument gestützt, dass die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ nicht erfüllt seien. Zu der Beschwerdebegründung nahm die Patentinhaberin (Beschwerdegegnerin) Stellung.
- IV. Zur Vorbereitung der mündlichen Verhandlung, die hilfsweise von der Beschwerdeführerin und der Beschwerdegegnerin beantragt worden war, gab die Beschwerdekammer in einem Bescheid gemäß Artikel 11 der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern (VOBK) eine vorläufige Stellungnahme ab, in der sie u. a. darauf hinwies, dass in der Beschwerdebegründung nur die Frage der erfinderischen Tätigkeit diskutiert werde.
- V. Zu diesem Bescheid nahmen beide Beteiligten Stellung. Die Beschwerdeführerin äußerte sich in ihrer Stellungnahme nur zur mangelnden erfinderischen Tätigkeit. Mit Schriftsatz vom 25. Mai 2005 reichte die Beschwerdegegnerin sieben Hilfsanträge (I bis VII) ein.
- VI. Am 30. Juni 2005 fand die mündliche Verhandlung statt.

VII. **Die Ansprüche 1 bis 3** in der erteilten Fassung lauten wie folgt:

"1. DNA-Sequenzen die eine Kombination aus zwei Teil-DNA-Sequenzen umfassen, wobei die eine Teilsequenz für lösliche TNF-bindende Fragmente von TNF-Rezeptoren kodiert und aus den folgenden DNA-Sequenzen auswählbar ist:

(a) Fragmente von DNA-Sequenzen wie sie in Figur 1 dargestellt sind wie deren komplementären Stränge;

(b) DNA-Sequenzen, die mit wie unter (a) definierten Fragmenten hybridisieren;

(c) DNA-Sequenzen, die auf Grund der Entartung des genetischen Codes nicht mit Sequenzen, wie unter (a) und (b) definiert, hybridisieren, aber die für Polypeptide mit genau gleicher Aminosäuresequenz kodieren;

und die andere Teil-Sequenz, für alle Domänen der konstanten Region der schweren Kette von humanen Immunglobulinen ausser der ersten Domäne der konstanten Region der schweren Kette von humanen Immunglobulinen der Klasse IgG kodiert."

"2. DNA-Sequenzen gemäss Anspruch 1 wobei besagte humane Immunglobuline solche vom Typ Ig1 bzw. Ig3 sind."

"3. Von DNA-Sequenzen gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2 kodierte rekombinante Proteine."

Anspruch 4 betrifft Vektoren, die die DNA-Sequenzen gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 enthalten. **Die Ansprüche 5 und 6** sind auf Wirtssysteme gerichtet, die

mit einem Vektor gemäß Anspruch 4 transformiert worden sind.

Anspruch 7 betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 3. **Anspruch 8** ist auf Proteine gerichtet, die nach einem wie in Anspruch 7 beanspruchten Verfahren herstellbar sind. **Die Ansprüche 12 und 13** betreffen die Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 3 oder 8 als Diagnostikum zum Nachweis von TNF in Serum oder anderen Körperflüssigkeiten und zum Auffinden von TNF-Agonisten wie TNF-Antagonisten.

Anspruch 9 ist auf pharmazeutische Präparate gerichtet, die eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 3 oder 8 oder deren physiologisch verträgliche Salze enthalten. **Die Ansprüche 10 und 11** betreffen Verwendungen einer Verbindung gemäß Anspruch 3 oder 8 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von durch die toxische Wirkung von Endotoxinen hervorgerufenen Zuständen und von pathologischen Zuständen, in denen TNF als Mediator von Immunantwort oder Entzündung beteiligt ist.

VIII. Folgende Dokumente werden in dieser Entscheidung erwähnt:

(D1) Hansruedi Loetscher et al., Cell, Bd. 61,
20. April 1990, Seiten 351 bis 359

(D4) André Traunecker et al., Nature, Bd. 339, 4. Mai
1989, Seiten 68 bis 70

(D10) EP-A-0 308 378 (veröffentlicht am 22. März 1989)

(D18) Hansruedi Loetscher et al., J. Biol. Chem.,
Bd. 266, Nr. 27, 25. September 1991, Seiten 18324
bis 18329

IX. Die Argumente der Beschwerdeführerin können
folgendermaßen zusammengefasst werden:

Erfinderische Tätigkeit (Ansprüche 1 und 3 in der
erteilten Fassung)

Die Ansprüche 1 (DNA-Sequenzen) und 3 (kodierte
rekombinante Proteine) seien nicht erfinderisch.

Dokument D1, das die molekulare Klonierung und die
Expression des humanen 55-kD-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-
Rezeptors offenbare und auch auf eine lösliche Form
davon hinweise, bilde den nächstliegenden Stand der
Technik. Vor diesem Hintergrund habe die zu lösende
technische Aufgabe darin bestanden, einen verbesserten
löslichen TNF-Rezeptor sowie entsprechende kodierende
DNA-Sequenzen für therapeutische Zwecke bereitzustellen.

Ein vor diese Aufgabe gestellter Fachmann mit
Fachwissen auf dem Gebiet der Herstellung von
Fusionsproteinen hätte sich dazu veranlasst gesehen,
die Lehre von Dokument D4 anzuwenden, um den in D1
beschriebenen löslichen Molekülrezeptor (und die
entsprechende kodierende DNA-Sequenz) zu modifizieren,
und wäre problemlos zu einem Fusionsprotein gelangt, in
dem der lösliche Teil des in Abbildung 1 dargestellten
TNF-Rezeptors, d. h. die extrazelluläre Domäne des 55-
kD-TNF-Rezeptors oder ein Fragment davon, die TNF
binden kann, an die konstante Region der schweren Kette
eines humanen Immunglobulins der Klasse IgG gebunden
ist, in der die erste Domäne fehlt.

So seien in Dokument D4 eine Reihe von Bemerkungen
enthalten, aus denen der Fachmann geschlossen hätte,

inwieweit das Dokument relevant im Hinblick darauf sei, ausgehend von Dokument D1 eine Lösung für die technische Aufgabe zu finden. Insbesondere sei in Dokument D4 darauf hingewiesen worden, dass die Effektorfunktionen normaler Immunglobulinmoleküle in den Hybridmolekülen aufrechterhalten worden seien. Darüber hinaus hätten die Autoren ganz am Ende des Dokuments den Standpunkt vertreten, dass sich ihre Vorgehensweise zur Erzeugung hybrider Immunglobulinmoleküle allgemein auf die Herstellung von Immunglobulinmolekülen anwenden lasse.

Antrag der Beschwerdeführerin, vor einer Entscheidung zu Artikel 83 EPÜ vorzutragen zu dürfen

Obwohl das Argument der unzureichenden Offenbarung während des Beschwerdeverfahrens erstmals in der mündlichen Verhandlung vorgebracht worden sei, sollte es der Beschwerdeführerin gestattet werden, ihren Standpunkt hinsichtlich der unzureichenden Offenbarung vorzutragen, da es sich um einen Einspruchsgrund handle, der bereits in der Einspruchsschrift erörtert worden sei und der zu den Fragen gehöre, die in der angefochtenen Entscheidung erörtert worden seien.

- X. Die Argumente der Beschwerdegegnerin können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Erfinderische Tätigkeit (Ansprüche 1 und 3 in der erteilten Fassung)

In Bezug auf Dokument D1 habe die technische Aufgabe darin bestanden, einen TNF-Hemmer zur Verwendung als therapeutische Verbindung bereitzustellen. Der Lösungsvorschlag sei nicht aus einer Kombination mit Dokument D4 herleitbar gewesen. Der Fachmann habe keinen Anlass gehabt, eine solche Kombination auszuführen.

In Dokument D4 würden Hybridproteine beschrieben, von denen ein Anteil aus CD4 gewonnen worden sei, einem Protein, dessen Struktur homolog zu der eines Immunglobulins sei. Die in Dokument D4 beschriebenen Hybridproteine seien folglich durch den Austausch von Domänen zwischen zwei Proteinen mit ähnlicher Struktur hergestellt worden. Da Dokument D4 auf die Herstellung rekombinanter CD4-Immunglobulinmoleküle mit der Fähigkeit zur wirksamen Hemmung von HIV abziele, müssten die Hybridmoleküle unbedingt mit den Effektorfunktionen eines Immunglobulins ausgestattet werden, wohingegen der Fachmann diese Eigenschaft für das beanspruchte Fusionsprotein als nachteilig erachtet hätte, das als TNF-Hemmer eingesetzt werden sollte.

Antrag der Beschwerdeführerin, vor einer Entscheidung zu Artikel 83 EPÜ vortragen zu dürfen

Die unzureichende Offenbarung sei nicht Teil des in der Beschwerdebegründung abgesteckten faktischen und rechtlichen Rahmens der Beschwerde.

- XI. Die Beschwerdeführerin (Einsprechende) beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des europäischen Patents Nr. 0 417 563, hilfsweise, vor einer Entscheidung noch zu Artikel 83 EPÜ vortragen zu dürfen.
- XII. Die Beschwerdegegnerin beantragte die Zurückweisung dieses Antrags sowie der Beschwerde oder hilfsweise die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Erteilung eines Patents auf der Basis eines der Hilfsanträge I bis VII, eingereicht am 25. Mai 2005.

Entscheidungsgründe

Erfinderische Tätigkeit (erteilte Ansprüche)

Ansprüche 1 bis 8, 12 und 13

1. Anspruch 3 richtet sich auf rekombinante Proteine, bei denen es sich um Fusionsproteine handelt, die von einer DNA-Sequenz gemäß Anspruch 1 kodiert werden und in denen der lösliche Teil des in Abbildung 1 dargestellten 55-kD-TNF-Rezeptors, d.h. die extrazelluläre Domäne dieses Rezeptors oder ein Fragment davon, die TNF binden kann, an die konstante Region der schweren Kette eines humanen Immunglobulins der Klasse IgG gebunden ist, in der die erste Domäne fehlt.
2. Dokument D1 stellt den nächstliegenden Stand der Technik dar. Es beschreibt die molekulare Klonierung und die Expression des humanen 55-kD-TNF-Rezeptors, der nachweislich TNF binden kann (vgl. Tabelle 1 auf Seite 355). Darüber hinaus heißt es auf Seite 356 (rechte Spalte), dass ein in humanem Serum oder Urin festgestelltes TNF-Inhibitor-Peptid mit großer Sicherheit als lösliches Fragment des Rezeptormoleküls gelten könne, das wahrscheinlich den größten Teil der extrazellulären Domäne enthalte.
3. Angesichts dieses Stands der Technik kann die zu lösende technische Aufgabe darin gesehen werden, weitere TNF-bindende Moleküle bereitzustellen. In Anspruch 3 wird als Lösungsmöglichkeit ein Fusionsprotein vorgeschlagen, das in Bezug auf die Struktur der DNA definiert ist, von der es kodiert wird (vgl. oben Nr. 1). Eine besondere Ausprägung dieses Proteins ist in Beispiel 1 der Patentschrift beschrieben (vgl. Beispiel 11 in der ursprünglich eingereichten Fassung der Anmeldung) und bindet

nachweislich wirksam an TNF (vgl. auch die Anmerkungen zu den Bindungseigenschaften des Fusionsproteins rsTNRF β -hy3 im Hinblick auf TNF in der in Dokument D18 enthaltenen Erörterung auf den Seiten 18328 und 18329). Damit stellt das vorgeschlagene Protein eine brauchbare Lösung für die zu Grunde liegende technische Aufgabe dar.

4. Die Beschwerdeführerin macht geltend, dass der vor die vorstehend beschriebene technische Aufgabe gestellte Fachmann Dokument D4 zu Rate gezogen hätte und dadurch, ausgehend von der Klonierung und der Expression des in D1 beschriebenen Rezeptors, in nahe liegender Weise zu der vorgeschlagenen Lösung gelangt wäre.

5. In Dokument D4 wird die Herstellung von Molekülen beschrieben, die eine hocheffiziente Neutralisation von HIV leisten und die Spezifität von CD4 sowie die Effektorfunktionen verschiedener Immunglobulin-Unterklassen in sich vereinigen. Diese rekombinanten chimären CD4-Immunglobulinmoleküle wurden durch Expression von Plasmiden hergestellt, in denen die Exons zur Kodierung der ersten zwei N-terminalen Domänen von CD4 mit allen Domänen verbunden sind, bis auf die Domänen VH1 und CH1 der beiden schweren Ketten μ (CD4-M μ) und γ 2a (CD4-M γ 2a) bei Mäusen. Die Effektorfunktionen der Immunglobuline wurden aufrechterhalten, und dies wird daher als Anzeichen dafür gedeutet, dass die Abspaltung der Domäne CH1 keine gravierenden strukturellen Veränderungen in denjenigen Regionen der Domäne CH2 bewirkt, die für die Bindung der Rezeptoren C1q und Fc γ verantwortlich sind. Im letzten Satz des Dokuments vertreten die Autoren den Standpunkt, dass sich ihre Vorgehensweise zur Herstellung hybrider Immunglobulinmoleküle allgemein auf die Herstellung neuer Immunglobulinmoleküle anwenden ließe.

6. Bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit in Bezug auf die strittigen Ansprüche gilt es eine Antwort darauf zu finden, ob der vor die vorstehend dargelegte technische Aufgabe gestellte Fachmann ausgehend von Dokument D1 das Dokument D4 tatsächlich berücksichtigt hätte.

7. Die Verfasser von Dokument D4 zielten im Wesentlichen auf die Herstellung von Molekülen ab, die einen realistischen Beitrag zur AIDS-Therapie leisten könnten. Ihre Ausgangsbasis war die Herstellung von Hybridproteinen, die die Spezifität von CD4, dem HIV-1-Rezeptor, mit den Effektorfunktionen der Immunglobuline vereinigen, wie der Fähigkeit zur Bindung der Fc-Rezeptoren und der ersten Komponente der Komplementkaskade (C1q), um eine wirksame HIV-Neutralisation in vivo herbeizuführen. Daher hat die Offenbarung in Dokument D4 nicht viel mit der Grundidee der vorstehend dargelegten technischen Aufgabe zu tun, die sicher nicht auf eine erhöhte Immunantwort abzielte, sondern im Wesentlichen auf Moleküle gerichtet ist, die an TNF binden können. Nach Auffassung der Kammer hätte der Fachmann demnach keinen Anlass gehabt, Dokument D4 zu berücksichtigen, um durch Ableitung von dem in Dokument D1 beschriebenen 55-kD-TNF-Rezeptor zu weiteren nützlichen TNF-bindenden Molekülen zu gelangen.

8. Bei ihrer Behauptung, dass die in Dokument D4 dargelegte Vorgehensweise zur Herstellung hybrider Immunglobulinmoleküle allgemeine Anwendung finden könnte, übersieht die Beschwerdeführerin, dass CD4 selbst zur gleichen Immunglobulin-Supergenfamilie gehört wie die Immunglobuline. Der ganz am Ende des Dokuments D4 vertretene Standpunkt ist eindeutig nicht mehr als eine Aufforderung, das beschriebene Verfahren zur Herstellung neuer Immunglobulinmoleküle einzusetzen. Nur durch nachträglich gewonnene Erkenntnisse hätte ein Fachmann in Betracht ziehen können, die konstante

Region der schweren Kette der IgG, in der die erste Domäne CH1 fehlt, mit dem löslichen Teil des 55-kD-TNF-Rezeptors zu kombinieren. In diesem Zusammenhang sollte auch angemerkt werden, dass im Stand der Technik keine Offenbarung irgendeiner fusionierten Form des löslichen Rezeptors nachgewiesen war. Die Beschwerdeführerin hat das Fachwissen über Fusionsproteine lediglich als Motivation für die Herbeiführung von Fusionen herangezogen. Die allgemeine Formulierung des Einwands ist dagegen ein weiterer Hinweis für nachträglich gewonnene Erkenntnisse in der Analyse der Beschwerdeführerin.

9. Aus den zuvor genannten Gründen wird die erfinderische Tätigkeit bejaht für den Gegenstand der Ansprüche 1 bis 8, die sich auf die erwähnten Fusionsproteine beziehen, für die Methoden und Mittel zu ihrer Herstellung sowie für die Ansprüche 12 und 13, die deren nichttherapeutische Verwendung zum Inhalt haben.

Ansprüche 9 bis 11

10. Anspruch 9 ist auf ein pharmazeutisches Präparat gerichtet, das ein Fusionsprotein gemäß Anspruch 3 oder 8 enthält. Die Ansprüche 10 und 11 sind als zweite medizinische Verwendungsansprüche abgefasst, wobei sich der erste Anspruch auf die Behandlung von Zuständen bezieht, die durch die toxische Wirkung von Endotoxinen hervorgerufen werden, und der zweite auf die Behandlung pathologischer Zustände, in denen TNF als Mediator von Immunantwort oder Entzündung beteiligt ist.
11. Bei diesen Ansprüchen stellt sich bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit die Frage, ob es als glaubhaft gelten kann, dass die Fusionsproteine die beanspruchte pharmazeutische Wirkung haben.

12. Die Patentschrift enthält keine Angaben über eine mögliche sich in vivo oder in vitro entfaltende pharmazeutische Wirkung. Es war jedoch eindeutig anerkannter Stand der Technik, dass TNF bei immunologischen und Entzündungsreaktionen als Mediator wirkt und insbesondere als einer der Hauptmediatoren von Endotoxin bei septischem Schock (vgl. Dokument D1, Seite 351, rechte Spalte, erster Absatz, und Dokument D10, Seite 2, Zeilen 18 bis 22). Auch wurde darauf hingewiesen, dass es notwendig sei, Wege zur Beseitigung oder Bekämpfung von endogen gebildetem oder exogen verabreichtem TNF zu finden (vgl. Dokument D10, Seite 2, Zeilen 26 und 27). Da das beanspruchte Fusionsprotein als solches auf Grund seiner nachgewiesenen Fähigkeit zur Bindung an TNF als erfinderisch angesehen wurde (vgl. oben die Nummern 1 bis 9), sind daher auch die Voraussetzungen für die Gewährung der Ansprüche 9 bis 11 gemäß Artikel 56 EPÜ erfüllt.
13. Damit genügen die erteilten Ansprüche 1 bis 13 in ihrer Gesamtheit den Erfordernissen des Artikels 56 EPÜ.

Antrag der Beschwerdeführerin, vor einer Entscheidung zu Artikel 83 EPÜ vortragen zu dürfen

14. Gemäß Artikel 10a (2) der VOBK muss die Beschwerdebegründung den vollständigen Sachvortrag des Beschwerdeführers enthalten, d. h. es ist anzugeben, aus welchen Gründen die Entscheidung angefochten wird. Im vorliegenden Fall hat die Beschwerdeführerin ihre Beschwerde ausschließlich auf Argumente gestützt, die sich auf einen Mangel an erfinderischer Tätigkeit beziehen. Obwohl die angefochtene Entscheidung die ausreichende Offenbarung des Streitpatents geprüft und bejaht hatte, hat die Beschwerdeführerin es unterlassen, die diesbezügliche positive Auffassung der

Einspruchsabteilung anzugreifen. Auch die Erwiderung der Beschwerdeführerin auf die Mitteilung der Kammer, in der die Kammer hingewiesen hatte, dass die Beschwerdebegründung lediglich auf dem Argument mangelnder erfinderischer Tätigkeit beruhe, befasste sich erneut ausschließlich mit der behaupteten mangelnden erfinderischen Tätigkeit. Erst am Ende der mündlichen Verhandlung nach Abschluss der Erörterung der erfinderischen Tätigkeit und nachdem die Kammer ihre Auffassung mitgeteilt hatte, dass das Streitpatent den Erfordernissen des Artikels 56 EPÜ genüge, begehrte die Beschwerdeführerin nunmehr, noch zu Artikel 83 EPÜ vortragen zu können. Unter diesen Umständen der Führung des Beschwerdeverfahrens durch die Beschwerdeführerin sowie eingedenk der Tatsache, dass der Antrag der Beschwerdeführerin eine Änderung des rechtlichen und faktischen Rahmens des Beschwerdeverfahrens bewirkt hätte, entschied die Kammer, den Antrag der Beschwerdeführerin zurückzuweisen (vgl. Artikel 10a (4) VOBK).

Schlussfolgerung

15. Da mangelnde erfinderische Tätigkeit die einzige Frage war, die innerhalb des rechtlichen und faktischen Rahmens der Beschwerde zu prüfen war, und dieser Einspruchsgrund der Aufrechthaltung des Patents in unveränderter Form nicht entgegensteht, ist die Beschwerde gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung zurückzuweisen.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Der Antrag der Beschwerdeführerin, noch zu Artikel 83 EPÜ vortragen zu dürfen, wird zurückgewiesen.
2. Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

A. Wolinski

L. Galligani